

PREVALENCIA DE BRUCELOSIS EN COLUMNA. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y MANEJO QUIRÚRGICO

PREVALÊNCIA DE BRUCELOSE NA COLUNA VERTEBRAL. EVOLUÇÃO CLÍNICA E CONDUTA CIRÚRGICA

PREVALENCE OF BRUCELOSIS IN THE SPINE. CLINICAL COURSE AND SURGICAL MANAGEMENT

LUIS FERNANDO HORTA COBA¹

RESUMEN

Objetivo: Conocer la prevalencia, características clínicas y de tratamiento de la espondilodiscitis por *Brucella*. **Métodos:** Un total de 104 pacientes con diagnóstico de espondilitis espinal de los cuales 20 correspondieron a espondilitis por *Brucella*, tratados de forma conservadora con antibióticos o quirúrgicamente, mediante descompresión y estabilización de la columna en cualquier segmento, en el periodo comprendido entre Enero 2006 a Junio 2011. Se elaboró una hoja de captura para recolección de la información, la cual contenía la identificación del paciente, síntomas referidos, signos físicos, parámetros laboratoriales y tratamiento médico y quirúrgico. **Resultados:** Trece pacientes del sexo masculino y 7 del sexo femenino, con edad promedio de 59,2 años y desviación estándar de 13,6 años. Tres pacientes tenían afectación del segmento torácico, 13 del segmento lumbar y 4 del segmento lumbo-sacro. Trece pacientes presentaron fiebre, el dolor lumbar se presentó en los 20 pacientes, parestesias en 12, debilidad en 9, artralgias, mialgias y anorexia en 5, radiculopatía en 13, cefalea en 1 y pérdida de peso en 5 pacientes. Veinte casos recibieron tratamiento médico con doxiciclina combinada con rifampicina. En 8 casos se realizó instrumentación posterior combinada con laminectomía y fusión póstero-lateral, en 2 se realizó instrumentación posterior combinada con discectomía del nivel afectado y fusión póstero-lateral y en 1 caso se realizó laminectomía combinada con discectomía y fusión. **Conclusión:** La prevalencia de espondilodiscitis fue del 19,2%, siendo el dolor lumbar y la fiebre síntomas con alto índice de sospecha de espondilitis espinal. La descompresión combinada con estabilización y fusión es el tratamiento quirúrgico de elección.

Descriptores: *Brucella*; Columna vertebral; Pronóstico; Prevalencia; Evolución clínica.

RESUMO

Objetivo: Conhecer a prevalência, as características clínicas e de tratamento da espondilodiscite por *Brucella*. **Métodos:** Um total de 104 pacientes com diagnóstico de espondilite espinal, dos quais 20 corresponderam a espondilite por *Brucella*, tratados de forma conservadora com antibióticos ou cirurgicamente, por descompressão e estabilização da coluna em qualquer segmento, no período de janeiro de 2006 a junho de 2011. Foi elaborado um formulário de dados para coleta das informações, contendo identificação do paciente, sintomas relatados, sinais físicos, parâmetros laboratoriais e tratamento médico e cirúrgico. **Resultados:** Treze pacientes do sexo masculino e 7 do sexo feminino, com média de idade de 59,2 anos e desvio padrão de 13,6 anos. Três pacientes foram acometidos no segmento torácico, 13 no segmento lombar e 4 no segmento lombossacral. Treze pacientes tiveram febre, a dor lombar estava presente nos 20 pacientes, parestesias em 12, debilidade em 9, artralgias, mialgias e anorexia em 5, radiculopatia em 13, cefaleia em um e perda de peso em 5 pacientes. Vinte casos receberam tratamento clínico com doxiciclina combinada com rifampicina. Em 8 casos, realizou-se instrumentação posterior combinada com laminectomia e fusão póstero-lateral, em 2 realizou-se instrumentação posterior combinada com discectomia do nível afetado e fusão póstero-lateral e em um caso, procedeu-se à laminectomia combinada com discectomia e fusão. **Conclusão:** A prevalência de espondilodiscite foi de 19,2%, sendo a dor lombar e a febre sintomas com alto índice de suspeita de espondilite espinal. A descompressão combinada com estabilização e fusão é o tratamento cirúrgico de escolha.

Descritores: *Brucella*; Coluna vertebral; Prognóstico; Prevalência; Evolução clínica.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence, clinical characteristics, and treatment of spondylodiscitis due to *Brucella*. **Methods:** A total of 104 patients diagnosed with spinal spondylitis, of which 20 corresponded to *Brucella* spondylitis, treated conservatively with antibiotics or surgically by decompression and stabilization of the spine in any segment, from January 2006 to June 2011. We created a data sheet for collecting information containing patient identification, reported symptoms, physical signs, laboratory parameters and medical and surgical treatment. **Results:** Thirteen patients were males and 7 females, with a mean age of 59.2 years and standard deviation of 13.6 years. Three patients were affected in the thoracic segment, 13 in the lumbar and lumbosacral segment, 4. Thirteen patients had fever, low back pain was present in the 20 patients, in 12 there were paresthesias, weakness in 9, arthralgias, myalgias and anorexia in 5, radiculopathy in 13, headache, and weight loss in 5 patients. Twenty cases received medical treatment with doxycycline combined with rifampicin. In 8 cases, posterior instrumentation combined with laminectomy and posterolateral fusion was performed, on 2, posterior instrumentation combined with discectomy and fusion of the affected level posterolateral was held and in one case, laminectomy and discectomy combined with fusion was performed. **Conclusion:** The prevalence of spondylodiscitis was 19.2%, with lower back pain and fever symptoms with high suspicion of spinal spondylitis. The decompression combined with stabilization and fusion is the treatment of choice.

Keywords: *Brucella*; Spine; Prognosis; Prevalence; Clinical evolution.

1. Cirujano Ortopédico, Servicio de Ortopedia del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS en Guadalajara, Jalisco, México.

Trabajo galardonado con el Quinto Lugar en los trabajos libres presentados durante el XXII Congreso Nacional AMOT Octubre del 2011.
Correspondencia: Álvaro Obregón # 26 col. Centro, Autlan, Jalisco, México. ferhorta_12@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La brucelosis es una zoonosis de distribución mundial, que permanece endémica en países en vías de desarrollo y es causada por diferentes especies de *Brucella* que afecta principalmente a los sistemas retículo endotelial y musculo esquelético¹. Es transmitida vía digestiva por el consumo de leche y sus derivados sin pasteurizar como queso fresco, crema, mantequilla, leche de cabra, carne o derivados sin cocción los cuales representan la forma más común de transmisión¹.

Las complicaciones osteoarticulares de la Brucelosis van desde un 20 hasta un 60% donde la afección más frecuentemente involucrada es la articulación sacro iliaco, sin embargo también puede verse involucrada columna vertebral, cadera y rodilla (Figura 1)^{2,3}.

La espondilitis es una complicación seria y la tasa de frecuencia mostrada en un estudio según Bodur y Erbay et al, realizado en 86 pacientes con diagnóstico de Espondilitis Espinal fue de 30 %, sin embargo esta cifra varía desde un 8 hasta un 45.6%⁴. La infección tiene predilección sobre la columna lumbar y puede involucrar la totalidad del cuerpo vertebral⁵.

La espondilitis no se observa en la sintomatología específica, por lo que un alto índice de sospecha es necesario para el correcto diagnóstico, entre un 10 al 43 % de los pacientes desarrollarán algún grado de déficit neurológico y absceso paraespinal en un 10 a 20%^{6,7}.

La preservación de la arquitectura vertebral a pesar de la presencia de espondilodiscitis es el sello que lo distingue de otras enfermedades granulomatosas como la tuberculosis⁶⁻⁸ (Figura 2).

El pilar del tratamiento se encuentra en la administración de antibióticos, la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó las recomendaciones para el tratamiento de la Brucelosis Humana en 1986, sugiriendo el empleo de doxiciclina 100 mgs dos veces al día por 6 semanas combinado con rifampicina 600-900 mgs diariamente por 6 semanas o estreptomycinina 1 gr. diariamente por 2-3 semanas⁵. La duración de la antibioticoterapia debe prolongarse hasta 6 meses¹⁴, aun que con estos regímenes de tratamiento se han reportado tasas de recaídas de hasta un 14.4 %⁹.

Entre un 3 al 29 % de los pacientes requerirán de tratamiento quirúrgico y la cirugía encuentra sus indicaciones en pacientes con déficit neurológico, presencia de abscesos paraespinales o epidurales, síndrome de cauda equina e inestabilidad y es aquí donde la descompresión del tejido neural por vía anterior o posterior es el tratamiento de elección⁷.

El objetivo de este estudio es describir la prevalencia, características clínicas y de tratamiento de la Espondilodiscitis por *Brucella* en nuestro hospital y aportar una guía clínica para identificación y manejo.



Figura 1. Radiografía simple con lesión por *Brucella*.

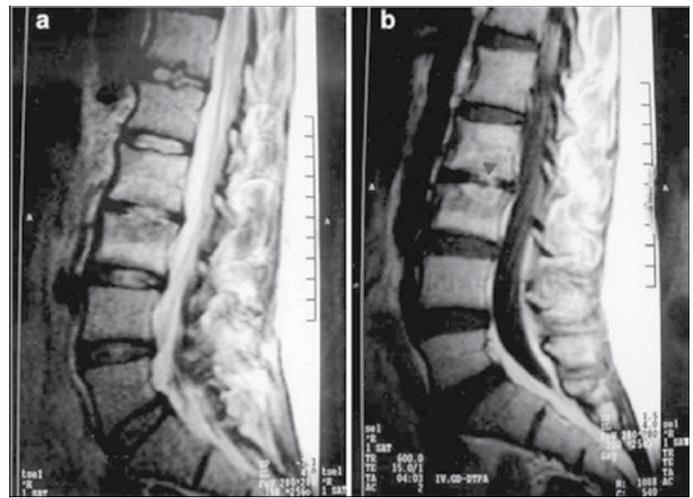


Figura 2. Imagen de Resonancia Magnética.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se identificaron 104 pacientes con diagnóstico de Espondilitis Espinal de los cuales 20 correspondieron a espondilodiscitis por *Brucella* y tratados de forma conservadora con antibióticos o quirúrgicamente mediante descompresión y estabilidad de la columna en cualquier segmento, en el periodo comprendido entre Enero 2006 a Junio 2011, que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se elaboró una hoja de captura la cual contenía todos los datos de la ficha clínica, así como los síntomas de la enfermedad (fiebre, lumbalgia, parestesias, debilidad, artralgias, mialgias, anorexia, pérdida de peso, radiculopatía, cefalea) signos físicos (sacroileítis, bursitis, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía) parámetros laboratoriales (hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, aspartato aminotransferasa, transaminasa alcalina, cultivo de sangre o tejido, reacciones febriles, rosa de bengala, 2-mercapto-etanol, ELISA, reacción en cadena de polimerasa) de tratamiento (manejo médico con antibióticos específicos o manejo quirúrgico individualizado al caso) mismos que fueron tomados del expediente clínico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados fueron tomados directamente del expediente al momento de la evaluación, posteriormente dicha información fue codificada, tabulada y analizada mediante un programa computacional (Epi Info Ver. 3.5.1) y (SPSS Ver 10.0), en donde se tomaron en cuenta las frecuencias absolutas y relativas así como las medidas de tendencia central y de dispersión y pas medidas de asociación (OR).

RESULTADOS

Del periodo comprendido de Enero de 2006 a Junio de 2011 se estudiaron un total de 20 pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, en Guadalajara, Jalisco, los cuales contaban con el diagnóstico de Espondilodiscitis por *Brucella* y que cumplieran con los criterios de inclusión.

El estudio comprendió un total 104 pacientes con diagnóstico de Espondilitis Espinal, de los cuales 20 correspondieron a Espondilitis por *Brucella*. 13 (65 %) pacientes del sexo masculino y 7 (35%) pacientes del sexo femenino, rango de edad de 16 a 73 años, con una edad promedio de 59.2 años y una d.s de 13.6 años. 6 pacientes (30 %) se dedicaban a actividades de carácter profesional y 12 pacientes (60 %) a actividades no profesionales.

20 pacientes (100 %) contaban con diagnóstico de Espondilodiscitis por *Brucella*, sin lograr identificar abscesos paravertebrales o abscesos peridurales, en 3 pacientes (15%) se encontraba afectado el segmento torácico, en 13 pacientes (65 %) el segmento lumbar y en 4 pacientes (20 %) el segmento lumbosacro. 11 pacientes (55%)

recibieron tratamiento quirúrgico y 9 pacientes (45%) tratamiento médico, todos los pacientes fueron hospitalizados, con una estancia intrahospitalaria promedio de 9.0 días y una d.s de 4.9 días.

En cuanto a la presentación clínica, 13 pacientes (65%) presentaron fiebre y 7 pacientes (35%) no presentaron, el dolor lumbar se presentó en los 20 (100%) pacientes, parestesias en 12 (60%) pacientes, debilidad en 9 (45%), artralgias, mialgias y anorexia en 5 (25%) pacientes, radiculopatía en 13 (65%) pacientes, cefalea en 1 (5%) y pérdida de peso en 5 (25%) pacientes.

Solo 1 (5%) paciente se pudo evidenciar mediante exploración física datos de sacroileítis, más sin embargo hepatomegalia, esplenomegalia y hepatomegalia no se identificó en ningún paciente.

Los parámetros laboratoriales mostraron una hemoglobina promedio de 13.6 con una d.s de 2.1, leucocitos un promedio de 557.1 con una d.s. de 2457.9, linfocitos con un promedio de 30.5 y una d.s 11.6, plaquetas promedio de 229,950 y una d.s de 120,178.8, velocidad de sedimentación globular de 28.5 con una d.s de 9.5, proteína C reactiva promedio de 34.9 y una d.s de 43.6, aspartato aminotransferasa promedio de 45.1 y una d.s de 30.0 y alanina aminotransferasa promedio de 41.9 y una d.s de 19.9.

Se tomaron 6 (30%) cultivos de tejido los cuales resultaron negativos, 18 (90%) de los resultados fueron positivos para exámenes de reacciones febriles y 2 (10%) negativos, los 20 (100%) casos fueron positivos para rosa de bengala, solo se realizaron 4 (20%) pruebas de 2-mercaptoetanol las cuales resultaron positivas, los 20 (100%) casos recibieron tratamiento médico con doxiciclina combinado con rifampicina. En 8 (72.7%) se realizó instrumentación posterior combinada con laminectomía y fusión postero lateral, en 2 (18.2%) pacientes se realizó instrumentación posterior combinada con discectomía del nivel afectado y fusión postero lateral y 1 (9.1%) paciente se realizó laminectomía combinada con discectomía y fusión (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

La Brucelosis es una enfermedad endémica, sistémica y transmisible al humano por la ingestión de leche y productos lácteos no pasteurizados y que se presenta con un amplio espectro de manifestaciones clínicas involucrando diversos órganos y sistemas tales como el musculo esquelético, hígado, bazo y riñón principalmente².

La Brucelosis ha sido aceptada como una enfermedad ocupacional y consecuentemente el género masculino es el más comúnmente afectado⁸, y en nuestro estudio se evidencia esta relación con el género masculino, existe un alto grado de homogeneidad en lo que concierne a la edad de presentación¹², así tenemos diferentes series de estudios que reportan edad promedio de 55 años según Ariza et al, 53.2 años Lifeso et al, 45 años Tekkok et al, 54 años Solera et al y el presente estudio 59.2 años¹⁰⁻¹³.

La incidencia de la Espondilitis Espinal ha sido reportada en rangos desde 6 hasta el 30%. En orden decreciente los segmentos afectados son el nivel lumbar seguido el nivel torácico y el nivel cervical, los pacientes afectados en nuestro estudio en los niveles lumbar, torácico y lumbosacro fue de 13, 3 y 4 pacientes respectivamente, no se encontraron casos con afectación a nivel del segmento cervical.

No se encuentran registros en la literatura sobre el impacto económico y de ausencias laborales debido a la incapacidad que genera dicha enfermedad, en nuestro estudio todos los pacientes fueron hospitalizados con una estancia intrahospitalaria promedio de 9 días.

El dolor lumbar es una de las principales manifestaciones clínicas y fue encontrado en el 100% de los pacientes de esta serie, un hallazgo que está en relación paralela con otros estudios, indicando que la Brucelosis afecta predominantemente el segmento lumbar⁶.

La fiebre es otra característica clínica común de la Espondilitis Espinal, la fiebre ondulante esta descrita en pacientes sin tratamiento¹¹, sin embargo, 65% de nuestros pacientes presentaron fiebre al momento del examen físico, lo que significa que algunos de nuestros pacientes pudieron haber pasado por alto en nuestro estudio⁵.

Cuadro 1. Datos demográficos.

Variables	Frec. Abs.	Frec rel.	Variables	Promedio	D.S.
Sexo	Femenino	7 35.00%	E dad	59.2	13.6
	Masculino	13 65.00%	E IH	9.0	4.9
Ocupación	Professional	6 30.00%	Pérdida		
	No Professional	12 60.00%	Peso	1.7	0.4
Diagnóstico	Espondilodiscitis	20 100.00%	Hemoglobina	13.6	2.1
Nivel Afectado	Torácico	3 15.00%	Leucocitos	557.1	2457.9
	Lumbar	13 65.00%	Linfocitos	30.5	11.6
	Lumbo-sacro	4 20.00%	Plaquetas	229950.0	120170.8
Cirugía	Si	11 55.00%	VSG	28.5	9.5
	No	9 45.00%	PCR	34.9	43.6
Fiebre	Si	13 65.00%	AST	45.1	30.0
	No	7 35.00%	ALT	41.9	19.9
Dolor Lumbar	Si	20 100.00%			
	No	0 0.00%			
Parestesias	Si	12 60.00%			
	No	9 40.00%			
Debilidad	Si	9 45.00%			
	No	11 55.00%			
Artralgias	Si	5 25.00%			
	No	15 75.00%			
Mialgias	Si	5 25.00%			
	No	15 75.00%			
Anorexia	Si	5 25.00%			
	No	15 75.00%			
Radiculopatía	Si	13 65.00%			
	No	7 35.00%			
Cefalea	Si	1 5.00%			
	No	19 95.00%			
Sacroileitis	Si	1 5.00%			
	No	19 95.00%			
Hepatomegalia	Si	0 0.00%			
	No	20 100.00%			
Esplenomegalia	Si	0 0.00%			
	No	20 100.00%			
Linfadenopatía	Si	0 100.00%			
	No	20 100.00%			
Cultivo	Positivo	0 0.00%			
	Negativo	6 30.00%			
Rx Febriles	Positivo	18 90.00%			
	Negativo	2 10.00%			

La incidencia de manifestaciones neurológicas secundarias a radiculopatía varía enormemente entre estudios con rangos desde 19% a 40% a 74%⁵ y estas manifestaciones son más comúnmente encontradas ante afectación a nivel cervical y estos paciente requerirán de procedimientos quirúrgicos más a menudo.

En nuestro estudio la incidencia de síntomas neurológicos tal como radiculopatía fue de 65%, los síntomas tales como debilidad, artralgias, mialgias, anorexia, cefalea y pérdida de peso se presentan como síntomas constitucionales desde un 57 a 85% de los pacientes con Espondilitis Espinal y nuestro estudio indica una incidencia de 45%, artralgias, mialgias y anorexia 25%, 5% y 25% respectivamente.

La sacroileitis representa una manifestación frecuente en la Brucelosis Humana y se presenta en alrededor de un 31%¹², sin embargo en la forma crónica de Espondilitis Espinal solo se presentó en 1 paciente; no encontramos evidencia de linfadenopatía o hepatoesplenomegalia en la Espondilitis Espinal en nuestro estudio.

Uno de los principales obstáculos para el diagnóstico de la Espondilitis por Brucela es la poca especificidad de los síntomas de la enfermedad, resultados anormales de pruebas en sangre tampoco son específicos, los niveles de hemoglobina baja pueden

estar a consecuencia de infección prolongada y una velocidad de sedimentación globular (VSG) moderadamente elevada y elevación de pruebas hepáticas.

En nuestro estudio se manifiestan niveles de hemoglobina y plaquetas normales, cabe resaltar un aumento moderado de la VSG y pruebas hepáticas tal como lo reporta Solera et al¹³.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante el aislamiento de la bacteria en un cultivo y el promedio de positividad de los cultivos varía de un 50 a un 90%, en parte debido a la toma inadecuada de la muestra o administración de antibióticos antes de la toma de la muestra, sin embargo nosotros no pudimos aislar la bacteria en ninguno de los 6 cultivos que se tomaron.

Las pruebas serológicas específicamente las reacciones febriles y Rosa de Bengala, representan en el estudio la forma de escrutinio más rápida, sencilla y económica para identificar casos de Brucelosis, ya que resultaron positivas en un 90% y 100% respectivamente, datos concordantes con lo reportado por la literatura^{1,13}.

La administración de antibióticos es el pilar del tratamiento y las combinaciones usadas consisten en doxiciclina, estreptomina y rifampicina, la duración de la terapia debe ser más prolongada en comparación con la forma sistémica, en promedio 6 meses y ante presencia de abscesos la terapia debe continuar hasta desaparición

del mismo en la resonancia magnética⁴. El tratamiento quirúrgico debe ser considerado como el último recurso debido a la buena respuesta que existe a los antibióticos, entre un 3 al 29% de los pacientes requerirán de tratamiento quirúrgico¹¹. Es aquí donde en base a los conceptos de estabilidad, descompresión y fusión y balance sagital, estará indicado realizar los procedimientos necesarios para cada caso individual.

La descompresión mediante laminectomía, la instrumentación transpedicular y fusión fueron los procedimientos realizados en nuestros pacientes, cabe mencionar que solo en 1 paciente se realizó laminectomía y fusión sin instrumentación transpedicular. Así mismo todos recibieron tratamiento médico complementario con antibiótico mediante la combinación de doxiciclina + rifampicina.

CONCLUSIONES

Se obtuvo una prevalencia de 19.2 %, siendo el dolor lumbar y la fiebre los síntomas con alto índice de sospecha de espondilitis espinal. El tratamiento médico, debe de iniciarse una vez que se tienen los hallazgos de laboratorio y cuando existen datos de sistematización neurológica la descompresión combinada con estabilidad y fusión es el tratamiento quirúrgico de elección.

REFERÊNCIAS

- Ruiz-Mesa JD, Sánchez-Gonzalez J, Reguera JM, Martín L, Lopez-Palmero S, Colmenero JD. Rose Bengal test: diagnostic yield and use for the rapid diagnosis of human brucellosis in emergency departments in endemic areas. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(3):221-5.
- Mustafa N, Ilkay K, Savas G. Brucellosis of the spine: evaluation of the clinical, laboratory, and radiological findings of 14 patients. *Rheumatol Int.* 2004;24:125-9.
- Agalar C, Usulutun S, Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and Rifampicin Versus Doxycycline and Rifampicin in the Treatment of Brucellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18:535-8.
- Kurtaran B, Sarpel T, Tasova Y, Candevir A, Saltoglu N. Brucellar and Tuberculous Spondylitis in 87 Adult Patients: A descriptive and comparative case series. *Infectious Diseases in Clinical Practice.* 2008;16(3):166-73.
- Keren S, Dafna Y, Jihad B. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336:701.
- Nas K, Gür A, Kemal İ, MS, Geyik MF, Cevik R, Büke Y, et al. Management of spinal brucellosis and outcome of rehabilitation. *Spinal Cord.* 2001;39(4):223-7.
- Ugarriza LF, Porras LF, Lorenzana LM, Rodríguez-Sánchez JA, García-Yagüe LM, Cabezedo JM. Brucellar spinal epidural abscesses. Analysis of eleven cases. *Br J Neurosurg.* 2005;19(3):235-40.
- Emine A, Rahmi K, Ahmet CD. Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis. *BMC Infectious Diseases.* 2006;6:72.
- Oguz K, Irfan S, Derya K, Idris . Ofloxacin plus Rifampicin versus Doxycycline plus Rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial. *BMC Infectious Diseases* 2004;4:18.
- Ariza J, Pigrau C, Cañas C, Marrón A, Martínez F, Almirante B, et al. Current understanding and management of chronic hepatosplenic suppurative brucellosis. *Clin Infect Dis.* 2001;32(7):1024-33.
- Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med.* 2007;4(12):e317.
- Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: Analysis of 214 case by agglutination tests and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases.* 2002;13(3):359-72.
- Solera J, Geijo P, Largo J, Rodríguez-Zapata M. A Randomized, Double-Blind Study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:1776-82.